FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

N° 672

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

3 JUIL. 1948

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

RAGUET Madeleine

Née GUILLIAMS

Née le 16 juin 1923, à Calais (Pas-de-Calais).

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

La Nivaquine dans le traitement du paludisme

Président : M. MOLLARET, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1948

3 JUN 1968

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **RAGUET.**

Prénoms : **Madeleine.**

Nom de jeune fille : **GUILLIAMS.**

Date de la soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

RAGUET (Madeleine), née **GUILLIAMS.** — La nivaquine dans le traitement du paludisme. — *Paris, Librairie Arnette,* 1948, *in*-8° *r.*, 44 *p.*

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris,* 1948, *N°* ....)

RAGUET (Madeleine), née **GUILLIAMS.** — La nivaquine dans le traitement du paludisme. — *Paris, Librairie Arnette,* 1948, *in*-8° *r.*, 44 *p.*

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris,* 1948, *N°* ....)

RAGUET (Madeleine), née **GUILLIAMS.** — La nivaquine dans le traitement du paludisme. — *Paris, Librairie Arnette,* 1948, *in*-8° *r.*, 44 *p.*

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris,* 1948, *N°* ....)

RAGUET (Madeleine), née **GUILLIAMS.** — La nivaquine dans le traitement du paludisme. — *Paris, Librairie Arnette,* 1948, *in*-8° *r.*, 44 *p.*

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris,* 1948, *N°* ....)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550019_0055

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 N°.....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

RAGUET Madeleine

Née GUILLIAMS

Née le 16 juin 1923, à Calais (Pas-de-Calais).

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

La Nivaquine dans le traitement du paludisme

Président : M. MOLLARET, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1948

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN..... **Léon BINET.**
Membre de l'Institut.

ASSESSEUR..... **Jean VERNE.**

I. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Cliniques médicales	BENARD (H.), CHABROL. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique de neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique physio-pathlogique des produits alimentaires (Ch. à t. per.)	RICHET.
Clinique stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHATROL.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIETY.
Histologie	CHAMPY.

(1) Personnel au 1er janvier 1948.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	N...
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	TURPIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. BULLIARD (*Histologie*), CORDIER (*Anatomie*), DESVILLE (*Méd. légale*), DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), M^lle^ J. LEVY (*Pharmacologie*)

II. - AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	DELMAS. N... ff DEBEYRE
Anatomie patholog.	DELARUE. M^lle^GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA. N...
Dermato-Syphiligraph.	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX. N...
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	N...
Neurologie	
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.

	MM.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto - rhino - laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT. L. C.
Pathologie chirurg.	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE D'AUBIGNÉ. PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérim.	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.) FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY.

	MM.
Pathologie médicale	LAMY.
	LENEGRE.
	MARCHAL.
	MAURIC.
	SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE.
	MARIE (Julien)
Pharmacologie	CHEYMOL.
	N...

	MM.
Physiologie	BARGETON.
	PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch, d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE

III. - PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*)

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO.
	GATELLIER.
	MENEGAUX.
Clinique médicale	BOULIN.
	CHEVALLIER.
	COSTE.

	MM.
Clinique médicale	HAGUENAU.
	MOUQUIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clinique oto-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. - CHARGÉS DE COURS

Radiologie ..... LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	N...

Bibliothécaire en Chef..... Dr A. HAHN.

Bibliothécaires ..... Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOLLARET

Professeur de clinique des maladies infectieuses à la Faculté
Chef de service à l'Institut PASTEUR

en témoignage de respectueuse reconnaissance

AUX MIENS

INTRODUCTION

Depuis la fin du premier quart de ce siècle, les imperfections de la quinine, médicament parfois mal toléré et ne mettant pas à l'abri des rechutes, avaient conduit à rechercher des produits synthétiques plus actifs tant au point de vue curatif qu'au point de vue prophylactique. Ces recherches prirent plus d'importance durant la guerre, lorsque la quinine vint à manquer. Un antipaludique de synthèse, de la série de l'acridine, la quinacrine (atébrine, mépacrine), déjà largement utilisé dans l'Union Française, fut alors très employé par les armées alliées. La quinacrine est un schizonticide aussi actif que la quinine, d'administration facile, mais dont l'inconvénient est d'être une substance colorée et parfois mal tolérée.

Par la suite, on étudia des composés d'une autre série, la série quinoléique ; jusqu'à cette époque, les seuls produits antipaludiques connus dans cette série étaient la plasmoquine (praequine) et la rhodoquine (710 F) (plasmocide), ces deux derniers n'étant utilisés en clinique que comme gaméticides ; leurs toxicités étaient telles qu'on ne pouvait pas les employer aux doses qui auraient pu être schizonticides.

Dans cette série, deux produits furent successivement étudiés :

1° Le méthyl-3-(diéthylaminopentyl) amino 4-chloro 7-quinoléine tout d'abord appelé sontoquine par les chimistes allemands qui en avaient fait la synthèse, puis expérimenté sur le plan clinique par les auteurs français sous le nom de nivaquine C, donné au chlorhydrate (3.038 R.P.) et de nivaquine

M donné au bisoxynaphtoate. D'autres sels de ce dérivé ont aussi été expérimentés mais se sont montrés moins actifs.

2° le (diéthylaminopentyl) amino 4-chloro 7-quinoléine, autre corps de la même série, décrit à la même époque par les chimistes allemands sous le nom de résoquine, fut étudié par les Français sous le nom de Nivaquine B (3.377 R.P.).

Actuellement, le nom de nivaquine est réservé à la nivaquine B.

Si les essais sur le paludisme aviaire avaient montré la supériorité de la résoquine sur la sontoquine, par contre les résultats de l'expérimentation clinique montrent que les deux dérivés ont une action antipaludique comparable ; les chimistes français et américains optèrent pour le dérivé non méthylé (nivaquine, chloroquine, aralen) dont la fabrication se révéla plus facile que celle de la sontoquine.

Ce sont les résultats de ces expériences que nous rapportons dans ce travail.

HISTORIQUE

La nouvelle série quinoléinique que nous étudions dans le traitement du paludisme a été décrite pour la première fois en 1938-1939 par KIKUTH qui en avait démontré l'activité sur le paludisme expérimental de l'oiseau (Pl. Gallinaceum, Pl. Relictum-Praecox). Les premiers essais cliniques de cette nouvelle série furent faits en 1941 au Kef (Tunisie) par P.-H. DECOURT et poursuivis en 1942-1943 par DURAND et SCHNEIDER à l'hôpital Ernest Conseil à Tunis et par DECOURT et SCHNEIDER à Ghardimaou en Tunisie.

Ces essais avaient pour but de comparer l'activité de la sontoquine et de la quinacrine sur le plan des traitements curatif et prophylactique et, d'autre part, d'apprécier la valeur dans le traitement curatif des divers sels étudiés : chlorhydrate, bis-oxy-naphtoate, etc...

Les premiers résultats de ces expériences démontrèrent la parfaite tolérance des malades vis-à-vis de ces nouveaux médicaments. Pour le premier sel étudié, le bis-oxy-naphtoate, il fut nécessaire, pour obtenir un résultat satisfaisant, d'utiliser une dose double (0,60 gr.) de celle employée avec la quinacrine. Par contre, le chlorhydrate, donné à la même dose que la quinacrine (0,30 gr. par 24 heures pendant cinq jours) se révéla avoir une action supérieure à celle d'une même dose de quinacrine.

En prophylaxie collective, la première expérience de Ghardimaou, interrompue par la guerre en Tunisie, permit de penser que la nivaquine M était aussi active que la quinacrine.

Ultérieurement, une expérience de même type permettait de conclure qu'en prophylaxie la nivaquine C était aussi active que la M et que toutes deux étaient plus actives que la quinacrine.

Les premiers résultats furent communiqués aux autorités militaires américaines en mai 1943. A cette époque, il leur fut remis non seulement des protocoles expérimentaux, mais aussi un assez grand nombre d'échantillons. En février 1944, les résultats des premières expériences françaises étaient publiés aux journées médicales interralliées d'Alger et les autorités médicales américaines présentes à cette réunion confirmaient l'opinion que ces nouveaux dérivés étaient très intéressants et que les chimistes américains se préparaient à en fabriquer.

Quelques semaines plus tard, plusieurs centaines de grammas de sontoquine de fabrication américaine étaient expédiés à Tunis où DURAND pouvait constater l'identité d'action comparée à celle du produit antérieurement expérimenté. Par la suite, les malariologues américains publièrent les résultats des recherches systématiques faites pendant la guerre aux U. S. A. sur près de 10.000 corps. Ils conclurent que S.N. 7.618 (ou chloroquine) nom américain de la nivaquine, leur avait paru le plus actif et il semblait ressortir des publications vulgarisant leurs travaux que la sontoquine avait été découverte par eux lors de la campagne de Tunisie, considérée comme une prise de guerre allemande et que la nivaquine découlait d'une série de recherches, faites par eux, à partir de ce corps. La vérité est toute autre.

1° La sontoquine leur a été remise par les auteurs français qui en avaient déjà reconnu la supériorité sur la quinacrine et leur avaient communiqué les résultats de leurs expériences.

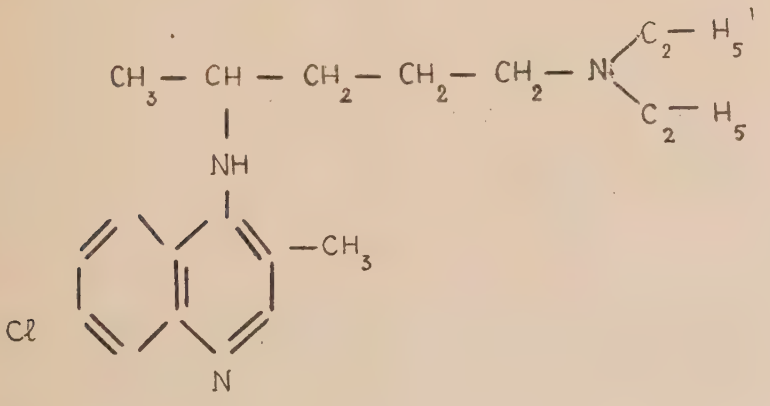
2° Le S.N. 7.618 avait été découvert par les chimistes allemands sous le nom de résoquine en même temps que la sontoquine.

En réalité, si les auteurs américains ont été les premiers à publier des résultats cliniques sur le traitement du paludisme par la nivaquine, il n'en reste pas moins que l'ensemble des travaux cliniques français faits avec la sontoquine dont l'activité, nous le verrons, est égale à celle de la nivaquine et dont la formule est à peu près semblable, ont précédé de plus de trois ans ces premières publications.

COMPOSITION ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

La nivaquine est un antipaludique de synthèse à noyau quinoléique.

C'est le methyl-3 (diethylaminopentyl) amino 4-chloro 7-quinoléine de formule :



Plusieurs sels ont été essayés en clinique. Parmi eux, deux ont été retenus :

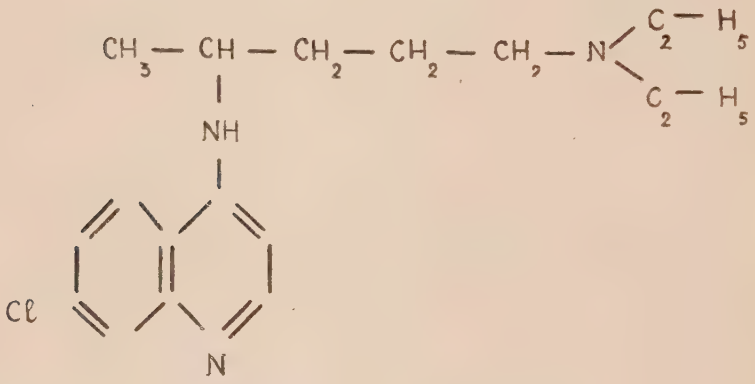
1° Le dihydrochlorhydrate de poids moléculaire 460,5, qui est une poudre fine, blanc jaunâtre, très soluble dans l'eau et dans l'alcool absolu, peu soluble dans l'éther, l'acétone et le benzène. Point de fusion : 119-120°. La solution aqueuse à 10 % a un p.h. de 6 à 7.

Ce sel est appelé « nivaquine C ».

2° Le méthylène bisoxynaphtoate, de poids moléculaire 721,5, poudre jaune clair, inodore, très peu soluble dans l'eau, cette dernière propriété rend ce sel intéressant lorsqu'on veut obtenir une élimination retardée.

Ce sel est appelé « nivaquine M » (3.032 R. P.).

Le deuxième composé, résoquine, S.. N. 7.168, d'abord appelé nivaquine B puis simplement nivaquine est le : (diéthylaminopentyl) amino 4-chloro 7-quinoléine de poids moléculaire 326,5.



C'est une poudre cristalline blanche, inodore, de goût amer, très soluble dans l'eau (1 gr. peut être dissous dans 1 cc. 5 d'eau), dans l'alcool méthylique, le glycol, l'acide benzylique et l'acide acétique. Elle est peu soluble dans l'acool éthylique à froid, l'acétone, le benzène, l'éther.

Point de fusion 207-208°.

ph de la solution aqueuse à 10 % = 5.

Deux sels de ce produit ont été utilisés en clinique : le sulfate et le disphosphate.

Voici les produits exploités actuellement, avec leur équivalence nominale en France, Allemagne, U. S. A. :

1° La nivaquine C (dichlorhydrate) = 3.038 R.P. = sontoquine C = S.N. 6911.

2° La nivaquine B = 3377 R.P. = résoquine = chloroquine = S.N. 7618, dont, en France, on emploie le sulfate sous le nom de nivaquine, et aux U. S. A. le disphosphate sous le nom d'aralen.

La nivaquine actuellement utilisée en France est présentée sous forme de comprimés dosés à 0 g. 10 de base.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Toxicité expérimentale

La dose 50 % lethale après administration unique est en milligramme de médicament par kilo :

1° Chez la souris :

	SONTOQUINE	NIVAQUINE	QUINACRINE
Par voie intra-veineuse ..	30	40	50
Par voie sous-cutanée ..	200	150	300
Per os	500	400	800

2° Chez le lapin :

Par voie intra-veineuse ..	8	8	8
Par voie sous-cutanée ..	75 à 100	75 à 100	75

En conclusion, la sontoquine et la nivaquine ont des toxicités à peu près semblables. Elles sont un peu plus toxiques que la quinacrine pour la souris, équivalente pour le lapin.

En outre, si on administre au lapin le 1/5 de la dose toxique quotidiennement pendant 10 jours, on observe une légère atteinte rénale (légère albuminerie). Avec le 1/10 et le 1/50 de la dose toxique, on enregistre également une albuminerie discrète.

Activité expérimentale sur le paludisme aviaire

(Bovet, Decourt, Schneider.)

La dose minime active en milligramme kilo est :

1° Chez le canari : infection à Pl. Praecox :

Par voie buccale :

Nivaquine C	30 mg./kg.
Résoquine	15
Quinacrine	15

2° Chez le poulet (Pl. Gallinaceum) :

Par voie sous-cutanée :

Nivaquine C	5
Résoquine	1
Quinacrine	10

Par voie buccale :

Nivaquine C	14,5
Résoquine	3,8
Quinacrine	80

3° Chez le calfat : Infection à Homoproteus faddae (test gaméticide) :

Inactif comme la quinine et la quinacrine.

D'après Loeb : La chloroquine (nivaquine) est plus active que la quinacrine dans tous les paludismes aviaires où elle a été expérimentée :

1° Chez le canari et le canard, dans l'infection à Catheme-rium Malariae le produit étudié est 3,5 fois plus actif que la quinacrine.

2° Différents tests sur le paludisme des gallinacées ont montré qu'il était 5 à 13 fois plus actif.

3° Chez le canard (lophurae malaria) il est 2,5 fois plus actif. Mais comme la quinacrine, il ne produit pas de cure permanente d'aucune de ces affections ; ni aucune de ces

drogues n'est prophylactique dans Cathemerium malariae chez le canari ou dans le paludisme chez le poulet.

D'autres travaux sont en cours en France sur l'action prophylactique sur le paludisme du poulet.

D'après les travaux de Black étudiant l'activité « in vitro » de différents produits sur *Pl. falciparum :*

La sontochine (nivaquine C),

L'atébrine (quinacrine),

La résochine (nivaquine = chloroquine),

La quinine,

déterminent un arrêt des formes annulaires et amiboïdes.

Répartition dans l'organisme et métabolisme

D'après Loeb, le (diéthylaminopentyl) amino 4-chloro 7-quinoléine, comme la quinacrine, est presque complètement absorbé par les voies gastro-intestinales, mais un peu plus rapidement ; elle donne lieu à des concentrations sanguines plus élevées.

Des quantités considérables du médicament se déposent dans les organes et les tissus, proportionnellement à la dose employée. Elle se concentre dans les cellules nucléées, principalement dans celles du foie, de la rate, des reins et des poumons ; ces organes présentent la plus forte concentration en produit qui dépasse 200 à 500 fois la quantité présente dans le plasma ; on trouve également le produit en quantité importante dans les leucocytes ; la plus faible concentration est celle du cerveau et de la moelle épinière qui n'est pas supérieure à plus de 15 à 20 fois la teneur du produit dans le plasma. La répartition générale du produit est donc analogue à celle de la quinacrine.

Comme pour cette dernière, le métabolisme a lieu dans l'organisme et une faible quantité seulement est retrouvée dans les déjections, 10 à 20 % du médicament sont éliminés dans les urines.

Par conséquent, la localisation du médicament dans les organes et son faible pourcentage d'élimination demandent l'administration d'une dose initiale importante si l'on désire obtenir rapidement et maintenir un certain taux de concentration dans le plasma. Comme pour la quinacrine, on obtient ainsi une disparition lente du produit lorsque l'administration est interrompue. Dans ce dernier cas, la concentration du produit dans les humeurs baisse de 60 % environ par semaine.

Concentration sanguine et élimination urinaire

TECHNIQUE :

Dans l'urine, la recherche et le dosage de la nivaquine peuvent s'effectuer par deux méthodes :

1° Précipitation sous forme de molybdate et dosage du molybdate contenu dans le précipité par la réaction colorée qu'il donne avec le sulfocyanure de potassium en présence de chlorure stanneux.

2° Application de la réaction dite « de Meyer après réduction ». Elle consiste en une réduction par l'hydrogène naissant, puis en une oxydation par le bichromate de potassium : appliquée à la nivaquine, elle donne une coloration rouge groseille.

Cette technique est très spécifique.

Pour le sang, on emploie la méthode au molybdate et aussi la précipitation par le réactif de Tanret, cette dernière très sensible permet de caractériser un milligramme par litre.

RÉSULTATS :

Après une ingestion unique de 0,30 *gr.,* la concentration sanguine maxima est atteinte à la sixième heure : 30/100 à 50/100 mg., puis on constate une diminution lente et la disparition à la 48e heure.

L'élimination urinaire est faible, lente, de faibles quantités sont encore trouvées après 7 jours ; l'élimination totale en 7 jours est de 26 %.

Après une ingestion de 0,30 *gr. par jour durant six jours,* le taux de concentration sanguine augmente rapidement durant les deux premiers jours pour atteindre 40/100 mg. par litre, puis augmente peu les jours suivants pour atteindre son niveau maxima 60/100 mg. le septième jour, soit le lendemain de la dernière prise, puis la concentration baisse rapidement, tombe à 0 à la fin du huitième jour.

L'élimination urinaire est proportionnelle à l'absorption du médicament, elle est lente et retardée, on trouve encore des traces quinze jours après le début du traitement, l'élimination totale est de 25 à 30 %.

Dans des conditions analogues (0,30 gr. pendant 5 jours), la quinacrine donne des résultats semblables à ceux de la nivaquine, taux maxima de 50/100 à 60/100 mg. le lendemain de la dernière prise, puis disparition rapide. L'élimination urinaire est proportionnelle à l'absorption, maxima le jour de la dernière prise, puis diminuée, mais persistante à faible dose pendant longtemps.

LA NIVAQUINE EN MALARIATHÉRAPIE

Le Professeur MOLLARET a expérimenté la nivaquine au centre de malariathérapie de la Salpétrière. Voici ses résultats :

Les essais concernant la nivaquine ont été effectués dans des conditions très différentes de celles habituellement offertes, les essais ayant lieu dans une zone de non-endèmicité paludéenne, le paludisme étant inoculé artificiellement aux malades ; les sujets sont tous d'anciens syphilitiques, plus ou moins tarés, le paludisme inoculé est représenté par la tierce bénigne (Pl. vivax) ou par la quarte (Pl. Malariae).

Cette méthode offre au point de vue de l'expérimentation thérapeutique des avantages et des inconvénients :

— Date d'inoculation connue ;

— Date d'incubation fixe, ainsi que la durée de l'intervalle des accès ;

— Inoculation unique et non renouvelée comme dans le paludisme spontané ;

— Maladie aiguë, sans rechutes ou récidives.

ACTION CURATIVE.

La dose minima susceptible d'arrêter les accès provoqués est de l'ordre de 6 à 8 cg. par jour pendant une semaine pour le Pl. Vivax et de 10 cg. par jour pendant une semaine pour le Pl. Malariae.

La disparition de la fièvre dans ces conditions n'est souvent obtenue qu'après un dernier accès, retardé et moins élevé.

La disparition des parasites du sang apparaît vers le troisième jour de traitement, en moyenne, et porte sur les schi-

zontes ; l'appréciation d'une action sur les gamétocytes se heurte au fait que ceux-ci se raréfient de plus en plus dans les souches entretenues artificiellement.

Dans ces conditions, la nivaquine présente une activité thérapeutique sensiblement égale à celle de la quinine et de la quinacrine, trois fois plus élevée que celle du quinaloïde.

ACTION PRÉVENTIVE.

A la dose de 3 cg. par jour pendant trois jours, une semaine avant l'inoculation, le paludisme n'apparaît pas. Une dose double ne permet pas d'allonger le temps de protection ; ceci provient sans doute du temps d'élimination du médicament lui-même, cette élimination doit-être assez longue.

Cette dose correspond encore et très exactement à celle de quinine ou de quinacrine ayant les mêmes effets.

TOLÉRANCE.

Aux doses précédentes, d'une part, et avec des malades tarés plus ou moins lourdement par la syphilis d''autre part, il ne saurait être question de définir les limites de tolérance. Il peut seulement être souligné l'absence de toute coloration de la peau comme avec la quinacrine et celle de toute réaction gastrique ou cochléovestibulaire comme avec la quinine.

Un sujet a présenté une albuminurie légère et transitoire. Une constatation grave est à signaler, mais pour l'éliminer : deux sujets ont fait un ictère, grave et mortel chez le premier, mais l'ictère a débuté chez lui après 48 heures d'administration du médicament à la dose de 0,10 gr. par jour ; par ailleurs un ictère de cette forme et de cette date est un accident observé un an sur deux en impaludant ce type de malade, et traduit précisément la tare hépatique éventuelle de ces syphilitiques.

CONCLUSION GÉNÉRALE.

La nivaquine apparaît, dans les conditions où son activité fut étudiée ici, comme d'activité sensiblement égale à celle de la quinine et de la quinacrine. Elle n'a point les inconvénients propres à cette dernière.

TRAVAUX FAITS SUR LE TRAITEMENT CURATIF PAR LA NIVAQUINE

SUR LA NIVAQUINE C.

De 1941 à 1944, en Afrique du Nord (Tunisie), d'après DURAND, DECOURT et SCHNEIDER, le dichlorhydrate s'est révélé être d'une activité supérieure aux autres sels pour le traitement curatif du paludisme. Dans la première série d'essais, en 1942, 53 cas furent traités dont 39 à Pl. Falciparum et 14 à Pl. vivax à peu près simultanément à Tunis et Ghardimaou.

Les premières observations furent rapportées au congrès médical interrallié d'Alger en février 1944. Depuis cette époque de très nombreux cas ont été traités avec ce sel.

Dès les premiers essais, il a été constaté que la dose journalière active est de 0,30 gr. pour des cas moyens de paludisme. Les malades traités avec ces doses pendant 5 à 7 jours consécutifs sont toujours apyrétiques après 36 heures. En outre, ils ont été en surveillance pendant plusieurs semaines sans qu'aucun cas de rechute ait pu être signalé.

Dans les formes plus sévères, pour obtenir une action plus rapide, il est préférable d'administrer des doses plus fortes : 0,50 à 0,60 par jour pendant les deux premiers jours, puis 0,30 gr. par jour pendant les trois derniers jours du traitement.

Dans tous les cas, l'apyrexie est obtenue en 36 heures et la disparition des schizontes du sang circulant s'observe dans un délai de 48 heures.

En 1945 : malariathérapie à l'hôpital de la Salpétrière par le Professeur MOLLARET (rapporté ci-dessus).

En 1946 : aux Indes, par le docteur GOLDSMITH.

En février 1947 : aux Indes Néerlandaises, par le docteur HULSHOFF.

En juillet 1947 : à Mexico, par le docteur GALO SOBERAR Y PARRA.

En décembre 1947 : en Egypte, par le docteur HALAWANI.

En 1948 : en Indochine, par le docteur CANET ;

En A. O. F., travaux encore inédits.

SUR LA NIVAQUINE (B).

En 1946 : comparaison nivaquines B et C par SCHNEIDER et MECHALI à l'hôpital de Fès.

« Les deux formes de la nivaquine ont une activité sensiblement comparable vis-à-vis de pl. vivax et de pl. felciparum et leur tolérance est également bonne. »

— Publications américaines de LOEB : J. A. M. A. — avril 1946 ; MOST : J. A. M. A. — juillet 1946.

En 1947 : observation du Pr. SOHIER à l'hôpital Desgenettes à Lyon.

En 1947 et 1948 : 9 observations de malades traités dans le service du Pr MOLLARET à l'hôpital Claude Bernard.

Observations de l'hôpital Cocard, à Fez

(SCHNEIDER et MECHALI.)

Durant le mois d'octobre 1946, des indigènes, pour la plupart anciens paludéens, souvent porteurs de splénomégalies importantes, furent hospitalisés à l'occasion des réinfectations fréquentes en cette saison ; il s'agissait de paludisme à Falciparum ou à Vivax, un seul à Malariae. Mais dans aucun cas, il n'est possible d'affirmer un paludisme de première invasion évoluant chez un sujet neuf.

La température et les examens de sang étaient contrôlés deux fois par jour.

La posologie fut la même pour tous les malades :

0 g. 60 le premier jour ;
0 g. 50 le deuxième jour ;
0 g. 30 chacun des trois jours suivants.

Voici les résultats :

NIVAQUINE C, 33 cas :

Pl. falciparum — 22 malades.

Durée moyenne de l'état fébrile	1	jour	57
Durée moyenne de persistance des schizontes	2	»	5

Pl. vivax — 11 malades.

Durée moyenne de l'état fébrile	1	jour	7
Durée moyenne de persistance des schizontes	2	»	9

Tolérance — aucun signe à signaler.

NIVAQUINE (B), 28 cas :

Pl. felciparum — 19 malades.

Durée moyenne de l'état fébrile	1	»	7
Durée moyenne de persistance des schizontes	2	»	76

Pl. vivax — 9 malades.

Durée moyenne de l'état fébrile	1	»	62
Durée moyenne de persistance des schizontes	2	»	2

Tolérance — encore rien à signaler.

Observation du Pr Sohier, à l'hôpital Desgenettes

Il s'agit de sujets revenant d'Indochine, présentant des accès de reviviscence, à Pl. vivax, ayant reçu des traitements antérieurs (quinine, quinacrine, parfois praequine et rodoprequine).

ACTION SUR LA TEMPÉRATURE.

1° Sur les sujets fébriles durant les premières heures du traitement :

a) Posologie : 0,50 le premier jour ;
0,40 le deuxième jour,
0,30 les trois jours suivants.
4 cas - durée moyenne de l'état fébrile : *32 heures.*

b) Posologie : 0,60 le premier jour,,
0,50 le deuxième jour,
0,40 le troisième jour,
0,30 les 2 jours suivants.

17 cas — durée moyenne de l'état fébrile : *25 heures.* La plus longue durée observée est de 72 heures (1 cas). Dans 19 cas, apyretiques au début du traitement, l'apyrexie se maintient.

Les signes généraux disparaissent très vite, parallèlement à la température.

ACTION SUR LA SPLÉNOMÉGALIE.

1° Durant les cinq jours du traitement d'attaque, elle est très diminuée dans 45 % des cas.

2° Sur les sujets suivis par la suite et soumis au traitement d'entretien (soit 3 comprimés une fois par semaine de rodopréquine 0,01 - nivaquine 0,10) on constate la disparition de la splénomégalie chez ceux ne présentant pas de rechutes ;

La splénomégalie est persistante chez les autres (19 %).

La *tolérance* est parfaite. Jamais les malades n'ont signalé le moindre malaise. Ceux qui avaient, outre les signes généraux des troubles digestifs et en particulier des vomissements, ont vu cesser ceux-ci très rapidement. Ceux qui antérieurement avaient eu des phénomènes d'intolérance à la quinine ou à la quinacrine, n'ont eu aucun malaise et ont souvent noté spontanément la différence.

Rechutes. — Les malades recevaient la médication nécessaire à un traitement d'entretien, dont la prise ne pouvait être contrôlée.

Dans 21 cas où les sujets ont pu être suivis pendant deux à sept mois, on a observé 4 rechutes, soit 19 %.

(SERVICE DU PROF. MOLLARET)

OBS. 1. — Mme L.., 41 ans, entrée le 27-2-47.

Fièvre tierce, crochets thermiques à 41° tous les deux jours. — Traitement immédiat à la Nivaquine : 0 gr. 30 pendant 7 jours.

Le 3e jour, accès à 41°.

5e » » 38° 2.

6e » » 38° 3.

7e » chute de la température, qui se maintient à 37°.

Non revue.

OBS. 2. — M. D..., 26 ans, entré le 19-3-47.

Fièvre tierce depuis 6 ans. Depuis 2 mois, accès tous les 2 jours, résistant à la quinine. Mauvais état général ; Temp. 41°, splénomégalie. Traitement à la Nivaquine.

Le 1er jour 37° 0 gr. 30 Nivaquine

2e » 37°6 (jour prévu de l'accès), 0 gr. 30 »

Les 4 jours suivants, 37° 0 gr. 30 » par jour

— l'apyrexie se maintient, diminution de la rate, amélioration de l'état général. Tolérance parfaite : ni vertige, ni insomnie.

Revu 1 ans après ; a suivi le traitement d'entretien jusqu'au mois précédent. A pour la première fois un accès douteux, non confirmé. Puis 1 mois après, un accès typique. Reprise du traitement.

OBS. 3. — Mme G..., 63 ans, entrée le 24-6-47.

Début le mois précédent. Infection autochtone (Maisons-Laffitte). Lame : merozoïtes ; rate : légèrement augmentée ; température à 39°5 : traitement immédiat à la Nivaquine.

Le 1er jour, Temp. 38°6, 0 gr. 40 Nivaquine

» 2e » » 37°6, 0 gr. 40 »

» 3e » » 37° 0 gr. 40 »

» 4e » » 37° 0 gr. 60 »

» 5e » » 37° 0 gr. 60 »

L'apyrexie se maintient.

OBS. 4. — M. L..., 22 ans, entré le 18-10-47.

Fièvre tierce. Splénomégalie. Traitement immédiat à la Nivaquine.

Le 1er jour Temp. 37° 0 gr. 60 Nivaquine

» 2e » » 39°2 0 gr. 60 (jour prévu accès)

» 3e » » 37°1 0 gr. 60

Jours suivants » 37° 0 gr. 30 pendant 5 jours.

L'apyrexie se maintient.

OBS. 5, — Mme C..., 42 ans, entrée le 25-10-47.

Début 4 mois avant, Traitement à la quinine, Peu d'action. Mauvais état général ; splénomégalie importante. Reprise du traitement à la quinine : chute de la température. Rate semblable.

Puis traitement à la Nivaquine : 0 gr. 60 pendant 3 jours.
0 gr. 30 » 2 »

L'apyrexie se maintient ; la rate est très diminuée. Traitement d'entretien. Revue 2 mois 1/2 après ; n'a pas refait d'accès. On sent encore le pôle inférieur de la rate.

OBS. 6. — Mme ..., 36 ans, entrée le 5-12-47.

Antécédent de paludisme ancien. Nouveaux accès depuis 8 jours : fièvre en plateau à 39°. splénomégalie. Traitement immédiat à la Nivaquine.

Le 1er jour	Temp. 40°5	0 gr. 30	Nivaquine
» 2e »	» 39°2	0 gr. 60	»
» 3e »	» 37°	0 gr. 60	»
» 4e »	»	0 gr. 60	»
Les 2 jours suivants		0 gr. 30	»

Puis rodopréquine, et traitement d'entretien. Revue 2 mois après na pas refait d'accès, rate très diminuée.

OBS. 7. — Mlle D..., 30 ans, entrée le 9-1-48.

Début 6 mois auparavant. N'a pas encore reçu de traitement. Fièvre tierce, splénomégalie, présence de Pl. Vivax. Traitement immédiat à la Nivaquine :

Le 1er jour,	Temp. 40°	0 gr. 60	Nivaquine
» 2e »	» 36°5,	0 gr. 60	»
» 3e »	» 37°2,	0 gr. 60	»
2 jours suivants, apyrexie		0 gr. 30	»

Diminution de la rate, elle n'est plus palpable. L'apyrexie se maintient. Bonne tolérance, légère insomnie aux doses de 0 gr. 60. Traitement d'entretien. Non revue.

OBS. 8. — M. F..., 33 ans, entré le 8-2-48.

Antécédents de séjours aux colonies sans paludisme déclaré. Début 8 jours auparavant. Fièvre désarticulée ; rate percutable, non palpable. Pl. Vivax. Traitement immédiat à la Nivaquine.

Le 1er jour,	Temp. 39°	0 gr. 60	Novaquine
» 2e »	» 37°5,	0 gr. 60	»
» 3e »	» 37°5,	0 gr. 60	»
» 4e »	» 37°5,	0 gr. 30	»
» 5e »	» 37°3,	0 gr. 30	»

Puis rodopréquine et traitement d'entretien. L'apyrexie se maintient. Bonne tolérance, sauf insomnie aux doses de 0 gr. 60. Non revu.

OBS. 9. — Mme M..., 44 ans, entrée le 19-3-48.

Antécédents de paludisme. Fièvre désarticulée, 41,3 ; rate palpable : Pl. Malariæ. Traitement immédiat à la Nivaquine. Présence de Parasites (Schizoutes Gamètes).

Le 1er	jour,	Temp.	38°5, 0 gr. 60	Novaquine
» 2e	»	»	37°8, 0 gr. 60	»
» 3e	»	»	37°4, 0 gr. 60	»
» 4e	»	»	37°2, 0 gr. 30	»
» 5e	»	»	37°2, 0 gr. 30	»

Légère diminution de la plénomégalie. Tolérance : Aux fortes doses de 0,60, la malade signale des bourdonnements d'oreille, de l'insomnie, du frurit. Pas de nausées. Les vomissements préexistants cessent aux doses plus faibles, 0,30. Quelques bourdonnements d'oreille.

ACTION CLINIQUE

Action de la nivaquine sur la température

Cette action, très caractéristique, est certainement la plus facile à mettre en évidence en clinique. On peut la constater chez des *malades temporairement apyrétiques,* soit à la suite d'un traitement antérieur avec la quinine ou la quinacrine, soit dans l'intervalle des accès. L'administration de nivaquine à dose forte (0,50 ou 0,60) ou même à dose plus faible (0,30) amène dans la totalité des cas le maintien de l'apyrexie.

Observation Sohier : 19 cas.

Mais il est plus intéressant de considérer la courbe thermique des paludéens présentant des accès réguliers ou une température persistante de paludisme d'invasion, *ayant donc une température élevée* au début de la cure.

Les résultats varient selon la dose d'attaque. Voici les résultats observés en regard des doses administrées durant les deux premiers jours :

Observation n° 5 (hôpital Claude Bernard) ;

1° — hôpital indigène de Fès.	0,60 + 0,60	1 jour, 5 à 1 j. 7	
2° — observation Sohier	0,60 + 0,50	1 — , 04	
	0,50 + 0,40	1 — , 3	
3° — Egypte	0,50 + 0,40	1 — , 5	
4° — Hollande	0,30 + 0,30	1 — , 7	
5° — Mexico	0,30 + 0,30		
6° — observations Cl. Bernard (5 cas)	0,60 + 0,60	1 — , 6	
7° — Indochine	0,30 + 0,30	2 jours environ	

8° — observations Cl. Bernard:

1 cas.....	0,40 + 0,40	2 jours
1 —	0,30 + 0,30	2 —
1 —	0,30 + 0,60	7 —
1 —	0,20 + 0,30	2 —

On voit donc l'intérêt d'une dose forte d'emblée pour amener une cessation plus rapide de la fièvre et des signes généraux qui évoluent parallèlement.

Ces résultats coïncident avec ceux de Most (J.A.M.A. de juillet 1946) qui avec une dose d'attaque de 0,60 gr. à 1 gr le premier jour constate que seulement 10 % des paludismes d'invasion et 2 % des rechutes ont encore des accès fébriles après 48 heures.

D'autre part, il considère que pour des traitements équivalents, le nombre de malades présentant encore de la température après 48 heures de traitement se répartit ainsi :

	Accès primaires	Rechutes
Quinine	30 %	8,7 %
Quinacrine	20 %	8 %
Chloroquine (nivaquine)	10 %	2,1 %

Donc, la supériorité de la nivaquine est manifeste dans la vitesse de disparition de la fièvre.

Disparition des parasites du sang périphérique

On peut en clinique, par examen sur étalement ou goutte épaisse, juger de l'activité de la chloroquine sur la disparition des parasites du sang périphérique. Ceci ne préjuge pas de la disparition du parasite des viscères et du système réticulo-endothélial en particulier, mais est tout de même important au point de vue prophylaxie.

L'action du médicament est surtout schizonticide ; elle est plus faible vis-à-vis des gamètes mais détruit les gamètes de

P. Malariae et P. Vivax et est sans action sur les gamètes de Pl. Felciparum.

Voici les résultats obtenus :

1° Hôpital de Fès (posologie — 0 g. 60 le premier jour, puis 0 g. 50, puis 0 g. 30 pendant 3 jours), disparition moyenne : 2 jours, 2 à 2 jours, 9.

2° Egypte (posologie — 0 g. 50 puis 0 g. 40), disparition le premier ou le deuxième jour ; il faut quelques jours de plus pour les gamétocytes.

3° Hollande (posologie — 0 g. 30 pendant 5 jours).
Disparition en 2 jours 6.

4° Claude Bernard (posologie — 0 g. 60).
Disparition 2 jours (observation n° 9).

Most donne les résultats de la chloroquine (nivaquine) comparés à ceux de la quinacrine et de la quinine :

Nombre de malades à étalement négatif :

24 heures après la première dose :
38 % nivaquine
26 % quinacrine
9 % quinine

48 heures après la première dose :
86 % nivaquine
77 % quinacrine
45 % quinine

72 heures après la première dose :
76 % nivaquine
76 % quinacrine
77 % quinine

96 heures après la première dose : presque tous, sauf quelques-uns avec la quinine jusqu'à la 132e heure.

En conclusion, il faut en moyenne 2 à 3 jours pour réaliser la disparition des parasites du sang périphérique avec la nivaquine, tout au moins des schizontes, car, si la nivaquine

est active vis-à-vis des gamètes de Pl. Vivax et Pl. Malariae, elle est sans action sur les gamètes de Pl. Falciparum.

Le sang périphérique devient libre de parasites plus rapidement avec la nivaquine qu'avec la quinacrine, différence plus appréciable encore avec la quinine. Au bout de trois jours, les chiffres sont égaux pour les trois produits.

Action de la nivaquine sur la splénomégalie

D'après les observations de SOHIER, durant les cinq jours de traitement d'attaque, la spénomégalie est très diminuée dans 45 % des cas tandis que pour les sujets soumis au traitement d'entretien, elle persiste chez ceux présentant des rechutes (19 %) et disparaît chez les autres.

A l'Hôpital, Claude BERNARD, dans les observations 2, 5, 6, 7, 9, la splénomégalie diminue durant le traitement d'attaque ;

dans les observations 5, 6 ; (seuls malades revus) la splénomégalie est minime, mais pas complètement disparue ;

dans l'observation 8, il n'y a pas de splénomégalie ; ce résultat est maintenu par le traitement.

L'action de la quinacrine sur la splénomégalie est nettement plus lente.

CONCLUSION. — L'administration du produit fait regresser la splénomégalie plus ou moins rapidement selon les cas.

La splénomégalie disparaît ou devient minime chez les malades soumis au traitement d'entretien ; ou sinon, elle évolue selon les rechutes. Les rates scléreuses de paludisme ancien diminuent mais restent cependant hypertrophiées.

Fréquence des rechutes

Le traitement d'attaque à des doses convenables peut être considéré comme définitivement stérilisant dans les infections à Pl/. Falciparum, si le sujet n'est pas soumis à des réinfestations ; il en est de même pour la quinacrine et la paludrine.

Mais, dans le cas d'infections à P1. Vivax, il n'en est pas de même et les rechutes sont inévitables chez les paludéens non soumis au traitement d'entretien dans 70 à 85 % des cas (selon Most). Mais il donne les chiffres suivants qui montrent les avantages relatifs de la chloroquine (nivaquine)):

1° — Apparition plus tardive des rechutes (chiffre moyen)

Quinine	34e jour
Quinacrine	50e —
Nivaquine	61e —

2° — Chiffre inférieur du nombre total des rechutes :

Quinine	85 %
Quinacrine	80 %
Nivaquine	70 %

Il est difficile de juger de la fréquence des rechutes dans les régions fortement impaludées, (Afrique du Nord, Egypte) où les malades sont soumis à des réinfections. En Egypte, la mesure de l'incidence de la malaria montre une diminution par rapport à la population non traitée : 9,3 % des malades traités ; 12 % pour les non traités.

En Hollande, les récidives sont nombreuses, 29 malades sur 50, observés plus de 4 semaines. Mais les rechutes sont plus légères, retardées, survenant entre la 2e et la 4e semaine suivant le traitement. Celui-ci était insuffisant, ne dépassant pas 0,30 gr. dans les premiers jours, ce qui explique ces récidives nombreuses.

Les résultats sont différents si l'on fait suivre aux paludéens un traitement d'entretien (association nivaquine-rodoprequine). (1)

Sur 21 malades du Prof. Sohier revus plus de 2 mois après on relève seulement seulement 3 rechutes.

A l'Hôpital Cl. Bernard, 1 seul accès atypique, un mois après la fin du traitement d'entretien suivi pendant un an.

(1) Rodopréquine : association à parties égales de praequine (plasmoquine) et de rhodoquine.

L'emploi d'un gaméticide associé est indiqué pour la présention des rechutes.

Tolérance de la nivaquine

Tous les travaux s'accordent sur la tolérance remarquable de la Nivaquine. Les cures faites à grande échelle sur des collectivités (Afrique du Nord, Egypte, Indochine) ne signalent aucun accident toxique, aucun signe d'intolérance..

Parmi les paludéens traités à l'hôpital Cl. Bernard, le trouble le plus constant est l'insomnie aux doses de 0,60.

Quelques auteurs cependant signalent la possibilité d'accidents d'ailleurs rares :

Most (J.A.M.A. ; juillet 46) a recherché particulièrement les troubles cutanés. 20 % des malades traités avec la nivaquine ont du prurit pendant le traitement, parfois généralisé, mais le plus souvent localisé, (surtout paumes et plantes). Dans la majorité des cas, il est transitoire et léger, durant les 2 premiers jours du traitement. 7 sur 56 seulement ont eu en même temps : érythème, urticaire ou éruption papuleuse bénigne.

En outre, rarement quelques vertiges.

Loeb (J.A.M.A. - avril 46) signale également aux doses thérapeutiques la possibilité d'une céphalée transitoire, des troubles visuels, du prurit, des troubles gastro-intestinaux. Mais il ajoute qu'on a étudié les résultats obtenus sur 5.000 individus sans constater de manifestations toxiques même minimes. D'autre part, un cas de lichen plan est apparu chez un malade après 8 mois de traitement et s'est effacé 10 jours après l'arrêt du traitement.

Une malade de l'Hôpital Cl. Bernard (n° 9) a signalé aux doses d'attaque (0 g. 60) des bourdonnements d'oreille, de l'insomnie, du prurit ; mais les vomissements préexistants ont cessé et les jours suivants (0 g. 30) elle ne ressentait plus que quelques légers bourdonnements d'oreille.

Il faut donc remarquer que la Nivaquine ne provoque aucune douleur gastrique. Il n'est pas nécessaire de prendre aucune précaution particulière pour son administration. Elle est supportée même à jeun, même par les malades présentant des troubles gastriques (ulcères), même à fortes doses : (1 g.).

Elle arrête les troubles (nausées, vomissements) dus au paludisme.

La quinacrine est habituellement bien tolérée aux doses thérapeutiques, mais il faut prendre certaines précautions pour éviter les douleurs gastriques : la quinacrine doit être absorbée pendant ou à la fin du repas et ceux-ci doivent être très riches en féculents.

Quant aux inconvénients gastriques de la quinine, ils sont bien connus.

La quinacrine a aussi l'inconvénient d'être une substance colorante et la prolongation du traitement curatif au delà de 5 jours risque de provoquer une coloration jaune des téguments. Ce fut le cas dans les armées allemandes, britanniques et américaines qui pendant la guerre, utilisèrent une posologie quotidienne de 0 g. 10.

Tandis que la nivaquine n'est pas une substance colorante. On a pu l'administrer à la dose de 0 gr. 10 par jour pendant plusieurs mois chez plusieurs centaines de personnes sans avoir l'inconvénient de provoquer de jaunissements et sans d'ailleurs constater aucun phénomène d'intolérance.

Pour Most, il y a également avantage à l'employer chez les malades présentant de l'eczéma ou du lichen plan, à cause de l'absence de réactions dermatologiques, qui sont possibles avec la quinacrine.

Au total, la nivaquine est le premier médicament spécifiquement actif contre le paludisme qui :

— peut être administré sans précaution particulière ;

— ne provoque aucun trouble sérieux aux doses thérapeutiques usuelles.

— peut être administré à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques sans inconvénient.

POSOLOGIE

Nous avons vu l'avantage de donner des doses fortes dès le début, essentiellement durant les deux ou trois premiers jours, pour obtenir plus rapidement la chute de la température, des signes généraux et la disparition des parasites. Mais ces doses peuvent être diminuées les jours suivants, puisque l'élimination est lente ; le taux se maintient dans le plasma (il faut au moins 10 microgrammes par litre, selon Most).

Dans ce cas 0 g. 60, l'apyrexie est obtenue en 36 heures en moyenne et la disparition des schizontes du sang circulant, en 48 heures.

On peut adopter le traitement standard suivant, employé à l'hôpital Cl. Bernard, dans le service du Prof. Mollaret :

Nivaquine : 0,60 g. en trois prises les 2 premiers jours
0,30 g. — — — — 3 jours suivants

ou :

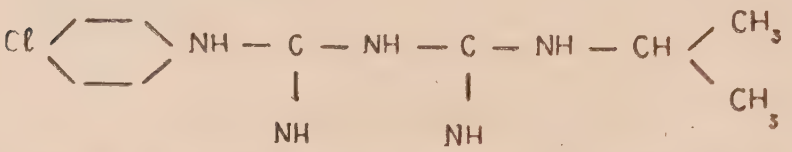
0,60 g. — — — — 3 premiers jours
0,30 g. — — — — 2 jours suivants

Rhodopréquine : 0,03 g. — — — — 3 jours suivants

Après un repos de huit jours on refait cette cure. Pendant les trois mois suivants, prendre un jour par semaine, à trois reprises, un comprimé de nivaquine à 0,10.

COMPARAISON AVEC LA PALUDRINE

La paludrine, spécialement étudiée par les auteurs anglais, a une composition chimique diffférente de celle de la nivaquine. C'est un biguanide :



mais son action clinique est très proche de celle de la nivaquine; c'est un médicament schizonticide puissant, dépourvu de pouvoir gaméticide sur P1. falciparum, amenant une guérison de l'accès clinique, pouvant déterminer une cure radicale du P1. falciparum, mais n'évitant pas des rechutes fréquentes pour le P1. Vivax.

Sa tolérance est parfaite.

Le traitement d'une crise aiguë comporte pour les auteurs britanniques 300 mg de paludrine administrée quotidiennement durant 10 jours.

Mais à la différence de la nivaquine qui a une action sensiblement égale sur les différents plasmodiens, l'action de la paludrine est inégale comme le montre ce tableau :

Durée de la température en jours			Durée de la présence de schizontes		
Paludrine :			*Nivaquine :*		
Falcip.	Vivax	Malariae	Falcip.	Vivax	Malariae
1,77	2,77	2,66	2,4	3,88	7,15
1,70	1,62	1,6	2,76	2,20	2,3

La nivaquine et la paludrine ont donc une action sensiblement équivalente sur le P1 falciparum, mais la paludrine amène une cessation plus lente de la pyrexie dans les accès à P1 Vivax et P1 Malariae et une persistance plus longue des schizontes dans le sang périphérique dans les accès à p1 vavax et surtout à P1 Malariae.

Quant aux autres antipaludiques récents :

la *métachloridrine,* dont l'action est remarquable sur le paludisme aviaire à P1 Gallinaceum, a une action beaucoup plus inconstante sur le paludisma humain, et elle est mal tolérée aux doses voisines de la dose active.

Le *S.N.* 13 276, dérivé de la plasmoquine, est à l'étude pour remplacer celle-ci dans son association aux schizonticides. C'est surtout un gamèticide.

La nivaquine a également une action prophylactique, comme l'ont montré les expériences de prophylaxie collective réalisée par SCHNEIDER, LARABI et BALBI à Ghardimaou en Tunisie. D'autres travaux ont été faits au Maroc et en Tunisie qui confirment les premiers résultats favorables.

On a essayé son action sur d'autres maladies que le paludisme. On a constaté un certain effet favorable sur certaines parasitoses intestinales à lamblias et à chilomastix.

CONCLUSION

La nivaquine est un médicament antipaludique de synthèse de production facile et non limitée comme celle de la quinine ; elle est très bien tolérée et peut être administrée sans précaution particulière chez n'importe quel malade ; elle ne provoque aucun des troubles fréquemment observés avec la quinine et ne colore pas les téguments comme la quinacrine ; son activité est au moins égale à celle des autres schizonticides connus actuellement; la fièvre tombe en un jour et demi et les schizontes disparaissent du sang périphérique en deux à trois jours ; elle agit égalementsur les gamètes de P1. Vivax et P1. Malariae mais reste sans action sur les gamètes de P1. falciparum comme la quinine, la quinacrine et la paludrine. Son administration est très simple ; la cure d'une crise aiguë est réalisée en 5 jours de traitement « per os » et peut être définitive dans les infections à P1. falciparum.

Le traitement d'entretien retarde ou supprime même les rechutes des infections à P1. Vivax.

Enfin, elle a une action prophylactique.

La nivaquine est donc le médicament schizonticide de synthèse le plus actif des produits connus à l'heure actuelle.

Vu :
Le Doyen,
BINET.

Vu :
Le Président de Thèse,
MOLLARET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Université,
SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMS, MAEGRAITH ET KING. — Résultats de recherches préliminaires sur l'action thérapeutique du 4 888 (Paludrine) dans les attaques aiguës de fièvre tierce bénigne. (*Annals Trop. Med. and Parasit.* 1945, vol. 39, n° 3/4, 31 déc. 1945, p. 223 à 231.)

BLACK R. — The effect of antimalarials drugs on plasmodium falciparum developping in vitro. (*Transactions of the Royal Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, 1946, vol. 40, octobre, p. 103 à 170.)

BOVET, DECOURT, SCHNEIDER, MONTEZIN. — Activité dans le paludisme aviaire de quelques dérivés synthétiques récemment introduits en thérapeutique : nivaquine B, Paludrine, metachlorhydrine. (*Soc. Pat. Exot.*, séance du 12 fév. 1947, in *Presse Méd.* n° 34, 7 juin 1947, p. 395.)

CANET. — Premiers essais de traitement du paludisme par la Nivaquine en Indochine. (*Soc. Pat. Exot.*, séance du 14 janv. 1940.)

DECOURT et SCHNEIDER. — Traitement curatif du paludisme par devers sels du 3 methyl-4 (diethylaminopentyl) amino 7 chloroquinoleine. (*Bulletin Soc. Pat. Exot.*, séance du 13 mars 1946, 1947, vol. 40, n° 1/2, février, p. 14 à 17.)

DURAND, DECOURT, SCHNEIDER. — 1° La Sontoquine, nouveau médicament du paludisme. (*Congrès Médical Interallié*, Alger, fév. 1944.)

2° Un nouveau médicament synthétique du paludisme (nivaquine). (*Journées médicales tunisiennes.* avril 1946, in *Paris Médical*, n° 27, 6 juillet 1946, p. 5.)

FAIRLEY (H.), — 1° Recherches sur la paludrine en Australie. (*The M.J. of Australia*, vol. 1, n° 7, fév. 1946.)

2° Recherches sur la paludrine. Rapport sur les progrès obtenus. (*Australian Army Malarian Unit C.A.I.R.N.S.*, fév. 1946, in *Trop. Disease Bull.*, vol. 43, n° 6, juin 1946.)

3° Recherches sur la paludrine dans le paludisme. (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and. Hyg.*, oct. 1946, vol. 40, n° 2, oct. 46, p. 105 à 151.)

4° Traitement chimiothérapique de la malaria. (*Schw. Med. Work.*, n° 37/38, 1947, p. 925 à 931.)

GALO SOBERON Y PARA. — Rapport à l'Académie de médecine de Mexico. (Los nuevos medicamentos antipaludisos sinteticoc, 16 juillet 1947.)

GARCIN et ROMAN. — Essais thérapeutiques sur quelques porteurs de chilomastix. Effets favorables de la Sontoquine. (*Lyon Médical,* n° 42, 18 oc. 1942, p. 287.)

GOLDSCHMITH (K.). — Expérimentation de la chloroquine (S.N. 7 618) pour la prophilaxie du paludisme dans les conditions naturelles. (*J. Malaria of India,* juin 1946, vol. 6, n° 3, p. 311 à 316, in *Trop. Disc. Bull.* 1947, vol. 44, n° 5, mai, p. 502.)

HALAWANI (H.), BAZ (I.), MORKOS (F.). (Institut de recherches Fouad 1). — L'activité antimalariaque de la Nivaquine C. (*The Journal of the Royal Med. Association,* déc. 1947.)

HULSHOFF. — Résultats provisoires du traitement du paludisme tertiaire avec la Nivaquine C, pour la Nedea Venenijin von Tropische Geneeshunde. (*Ned. Tyder von Geneeshunde,* du 8 fév. 1947.)

LOEB (F.), CLARK (M.), COATNEY, COGGESHALL, DUNAIDE, DOILNEY, HAKASAN, MARSHALL, MARVAL, MACLAY, SAPERA, SEBRELL, SHANNON, GARDEN. — Activity of a new antimalarial agent, chloroquine (S.W. 7618). (*J.A.M.A.,* 1946, tome 132, n° 16, 20 avril 1946, p. 1.069-70.)

LOEB. — *J.A.M.A.,* 1946, tome 132, n° 16, 12-10, p. 321 à 323.

MARQUISAC (DE). — Les progrès en thérapeutique du paludisme par les produits cliniques de synthèse. (*Rev. Méd. navale,* tome II, n° 3, 1947, p. 227-242.)

MOST (H.), LONDON (I.), KANE (C.), LVIETES, SCHROEDER (E.), HAYMAN (J.). — Chloroquine for treatment of acute of vivax malariæ. (*J.A.M.A.,* 1946, vol. 131, n° 12, juillet 1946, p. 963-967.)

PARKER. — Nouveaux médicaments du paludisme. (*Arkansas Méd. Soc.,* in *J.A.M.A.,* 1947, vol. 135, n° 3, 20 sept. 1947, p. 186.)

PLEICHET (A.). — Les nouveaux remèdes américains contre le paludisme. (*Presse Médicale* 1946, n° 60, 7 déc. 1946, p. 816.)

SCHNEIDER et CARUANA. — Essais de traitement du paludisme par la sulfamethyldiazine. (*Soc. Pat. Exot.,* séance du 10 mars 1948.)

SCHNEIDER (J.) et DECOURT (P.). — Malaria aviaire et chimiothérapie (*XI^e congrès international de Chimiothérapie pure et appliquée, Londres,* 17 au 24 juillet 1947.)

SCHNEIDER, DECOURT et MICHALI. — Nouveaux médicaments du paludisme, étude comparée de leur activité. (*4^e Congrès international du paludisme,* Washington, mai 1948.)

SCHNEIDER (J.) et MECHALI (D.). — Traitement curatif du paludisme, étude de l'activité comparée de quatre nouveaux dérivés synthétiques. (*Soc. Pat. Exot.,* séance du 12 fév. 1947.)

SCHNEIDER, LARANI et BALTI. — Prophylaxie collective du paludisme par la Nivaquine. Résultats de l'expérience de Ghardimaou (Tunisie). (*Soc. Pat. Exot.*, séance du 12 mars 1947.)

SCHNEIDER et UZAN. — Lambliases. (Soc. Pat. Exot., séance du 12 juin 1946, tome 40, nos 5 et 6, mai-juin 1947, p. 155-156.)

SOHIER, GRÉGOIRE et RANC. — Traitement du paludisme par la Nivaquine. (*Soc. Pat. Exot.*, séance du 14 avril 1948.)

ARTICLES DE REVUES ETRANGERES NON SIGNES

Bnitish medical journal. — New american antimalarial compounds, 1946, n° 4.468, 24 août, p. 267 à 268.

Glasgow medical journal, 1947, tome 28, n° 3, p. 67 à 79.

Journal of tropical medecine and hygiène.

1° 1947, tome 50, n° 3, mars, p. 41 à 44.

2° The news synthetic antimalarials, 1947, tome 50, n° 4, avril, p. 61 à 63.

J.A.M.A.

1° Chloroquine, nom proposé pour le S.N., 7.618, 1946, vol. 130, n° 12, 23 mars 1946, p. 787.

2° Conceptions nouvelles dans le traitement de la malaria à rechutes. 1947, vol. 134, n° 14, 4 août 1947, p. 1.176.

C.I.O.S. — Clinical testing of antimalarials. Report n° 238, 1945.

Drugs trade news. — Nouveaux antipaludiques. 1946, vol. 17, n° 1, 14 janv. 1946, p. 51.

Manufacturing chemist. — Nouveau produit synthétique : la métachlorhydrine, 1946, vol. 17, n° 5, mai.

Chim. trade news. — Nouvel Intimalarique synthétique américain, 1946, 118, n° 3.064, fév., p. 189.

ARTICLES DE REVUES FRANÇAISES NON SIGNEES

Compte rendu de J.A.M.A. — Loeb, Clark, etc... 1946, vol. 130, n° 16, 20 avril 1946, p. 1.069-1.070. Activity of the new antimalarial agent : chloroquine, S.N. 7.618.

1. — Semaine des hôpitaux, n° 23, 21 juin 1946, p. 1.110.
2. — Fiches médicales Namain, n° 106, XVIII, fév. 1947.
3. — Revue du corps de santé militaire, t. III, n° 1, p. 76.

Compte rendu de J.A.M.A. — Most, London, etc...

1. — Semaine des hôpitaux, n° 42, 14 nov. 1946, p. 1.069-70.
2. — Progrès médical n° 19, 10 oct. 1946, p. 442.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 7

HISTORIQUE 9

COMPOSITION ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 11

ETUDE EXPÉRIMENTALE 14

LA NIVAQUINE EN MALARIATHÉRAPIE 19

TRAVAUX FAITS SUR LE TRAITEMENT CURATIF PAR LA NIVAQUINE. 21

ACTION CLINIQUE 28

POSOLOGIE 35

COMPARAISON AVEC LA PALUDRINE 36

CONCLUSION 39

BIBLIOGRAPHIE 41

Imp. de Persan-Beaumont, 80, av. Wilson, Persan (S.-O.).

N° d'édition 8-1948 — 27.155